TITRES

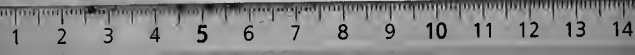
ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Antonin CLERC

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
—
1907



TITRES

Ancien interne des hopitaux de Paris.

Lauréat de la Faculté de médecine.
Prix de thèse (médaille d'argent).
Prix Saintour.

Lauréat de l'Académie des sciences. — Prix Mège.

Mention honorable de l'Académie de médecine.

ENSEIGNEMENT

Conférences de bactériologie au laboratoire de médecine expérimentale et comparée (1905-1906).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1897. Rétrécissement mitral pur chez l'homme, *Bulletin Soc. Anatomique.*

Kyste hydatique suppuré du foie ouvert dans le poumon, *Bulletin Soc. Anatomique.*

1898. Rétrécissement mitral pur chez l'homme (en collaboration avec M. le Dr Klippel), *Journal des Praticiens.*

Hémorragie de la protubérance, *Bulletin Soc. Anatomique.*

Tumeur du médiastin, *Bulletin Soc. Anatomique.*

Goître volumineux, *Bulletin Soc. Anatomique.*

1899. Leucémie aiguë (en collaboration avec M. le Dr Bezançon) *Bulletin Soc. Anatomique.*

Ostéosarcôme de la colonne vertébrale (en collaboration avec M. Chifoliau), *Bulletin Soc. Anatomique.*

Pouvoir lipasique du sérum à l'état pathologique (en collaboration avec M. le Dr Achard), *Comptes rendus Ac. Sciences.*

1900. Pouvoir lipasique du sérum à l'état pathologique (en collaboration avec M. le Dr Achard), *Archives de médecine expérimentale.*

L'épreuve du bleu de méthylène. La durée et le taux de l'élimination.

L'élimination des doses répétées de bleu de méthyléne (en collaboration avec M. le Dr Achard), *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux.*

Sur le pouvoir antiprésurant du sérum à l'état pathologique (en collaboration avec M. le Dr Achard), *Comptes rendus Acad. Sciences.*

Séro-diagnostic chez l'enfant, *Société de Pédiatrie.*

Hémorragie des méninges rachidiennes (en collaboration avec M. le Dr Netter), *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux.*

Intoxication par l'acide picrique (en collaboration avec M. le Dr Achard), *Gazette hebdomadaire.*

Zona et pleurésie, *Ibid.*

Ankylose spondylo-rhizomélique et syringomyélie *Soc. de Neurologie.*

1901. Variations pathologiques du ferment amylolytique du sang;

Influence de la pilocarpine sur l'amylase du sang;

Influence de la ligature du pédicule rénal sur les ferments du sang (en collaboration avec M. le Dr Achard), *Soc. de Biologie.*

Influence des intoxications et infections sur les ferments du sang, *Soc. de Biologie.*

Sur l'apparition de la lipase chez le fœtus (en collaboration avec M. le Dr Hanriot), *Soc. de Biologie.*

1902. Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin. Thèse Paris, Steinheil.

Influence des injections intraveineuses du peptone sur l'intoxication par le sérum d'anguille.

Formule hémoleucocytaire de l'intoxication par le sérum d'anguille (en collaboration avec M. Loeper), *Soc. Biol.*

Eosinophilie dans la filariose humaine (en collaboration avec M. Vaquez).

Lymphadénie lymphatique aleucémique (en collaboration avec M. P. Emile Weil), *Société médicale des hôpitaux.*

Splénomégalie chronique avec anémie et réaction myéloïde du sang (en collaboration avec M. P. Emile Weil), *Semaine médicale. Archives générales de médecine.*

Splénomégalie chronique avec anémie et lymphocytémie (en collaboration avec M. Emile Weil). *Bulletin de la Société de Pédiatrie.*

A propos du sporozoaire de la variole, *Presse médicale.*

Nouvelles recherches cliniques sur le pouvoir lipasique du sérum (en collaboration avec M. Achard), *Archives de médecine expérimentale.*

1903. Splénomégalie chronique avec anémie et myélénie (forme in-

fantile (en collaboration avec le Dr P. E. Weil), *Revue mensuelle des maladies de l'enfance.*

1904. La leucocytose en clinique (en collaboration avec M. P. E. Weil). 1 vol. 180 pages. Joanin, édit.

La myélénie. Sa valeur séméiologique (id.), *Presse médicale.*

Contribution à l'étude de la Leucémie chez les animaux (id.) *Archives de médecine expérimentale.*

Notes sur la splénomégalie avec anémie et myélémie (id.), *Société de Biologie.*

Ferments digestifs de quelques échinodermes.

1905. Un cas de leucémie myélogène chez le chien (en collaboration avec P. E. Weil), *Société de Biologie.*

Contribution à l'étude de la leucémie myéloïde du chien (id.), *Société de Biologie.*

La leucémie chez les animaux (id.), *Presse médicale.*

Diagnostic des splénomégalies chroniques (id), *Gazette des hôpitaux.*

Nouvelle observation de filaria loa. Considérations sur l'hématologie des filarioses (en collaboration avec M. le Dr Wurtz), *Archives de médecine expérimentale.*

Un cas d'anémie pernicieuse avec réaction spéciale du sang et de la moelle osseuso (en collaboration avec MM. Lesné et Loederich), *Société médicale des hôpitaux.*

1906. Lymphomatose aleucémique ou anémie pernicieuse (en collaboration avec M. Lesné), *Journal de physiologie et de pathologie générale.*

Anémie pernicieuse à rémission (en collaboration avec MM. Enriquez et Rathery), *Société médicale des hôpitaux.*

Articles :

Erysipèle de la face ;
Intoxications par les champignons ,
Vers parasites ;
Examen clinique du sang ;
Leucocytose ;
Leucémie ;

Lymphadénie ;
Anémie pernicieuse ;
Anémies ;
Chlorose ;
Polyglobulie ;
Hémophilie ;
in *Pratique médico-chirurgicale* (Masson, éditeur).

I

ÉTUDE DE QUELQUES FERMENTS SOLUBLES DU SÉRUM SANGUIN

A. — VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

Dans diverses publications, faites en collaboration avec MM. Hanriot et Achard, ainsi que dans notre thèse inaugurale, nous avons étudié les variations physiologiques et pathologiques de l'activité lipasique amylolytique et antiprésurante du sérum sanguin.

I. — **Pouvoir lipasique (Lipase).**

Découverte par Claude Bernard dans le suc pancréatique, la propriété, qu'ont le sérum sanguin et certains liquides organiques de saponifier la monobutyrine, a été mise en lumière par M. Hanriot, à qui l'on doit une méthode simple de dosage par la mesure de l'acidité produite. Après avoir rappelé les principales propriétés du ferment et le mécanisme de son action nous avons exposé notre méthode de dosage. Le sang était recueilli au moyen de ventouses scarifiées ; le sérum était décanté avec précaution, quelquefois soumis à la centrifugation, car il est nécessaire qu'il soit transparent et incolore ; nous nous sommes servi de monobutyrine de même provenance vérifiée à plusieurs reprises au moyen d'un sérum d'activité déjà connue. Nous prenons un centimètre cube de sérum, que nous versons dans 10 centimètres cubes d'une solution fraîche et filtrée de monobutyrine à 1 p. 100 ; puis, nous ajoutons quelques gouttes de phénolphtaléine, en solution alcoolique ; nous saturons exactement par le carbonate de soude jusqu'à légère coloration rosée persistante ; nous portons pendant 20 minutes dans une étuve à 37° ; au bout des 20 premières minutes la solution devient acide par décomposition en acide butyrique et glycérine ; on sature par une solution titrée de carbonate de soude contenue dans une burette donnant 20 gouttes au centimètre cube Le nombre de gouttes de cette solution mesure

l'activité lipasique. Nous négligeons les données fournies par le premier dosage et nous prenons la moyenne des deux suivants, espacés de 20 en 20 minutes. Il faut se garder d'ajouter un excés de carbonate de sodium au moment de la saturation initiale, car, en ce cas on hâte la décomposition de la monobutyrine ; la phénolphtaléine en trop forte quantité retarde l'action du ferment, aussi ne faut-il ajouter que quelques gouttes de la solution alcoolique (de 2 à 4).

Le titrage de la solution se régle de la manière suivante, préconisée par M. Hanriot : L'activité lipasique d'un centimètre cube de liquide est définie par le nombre de millioniémes de molécules d'acide butyrique mis en liberté pendant 20 minutes à 23°, un liquide d'activité X, dans les conditions ci-dessus énoncées, met en liberté une quantité d'acide butyrique, de poids moléculaire représentée par $\frac{88 \text{ X}}{1.000.000}$ avec une burette donnant 20 gouttes au centimètre cube, la solution devra renfermer 2 gr. 12 de carbonate de soude desséché par litre.

a) VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES. — 1° *Age*. — M. Hanriot et nous-même avons montré que le pouvoir lipasique apparaît vers le 6e mois de la vie intra-utérine pour rester toujours inférieur à celui du sang maternel ; nous avons examiné différents échantillons de sang provenant du cordon, immédiatement aprés l'accouchement, et avons constaté qu'il contient toujours de la lipase en notable proportion ; la grossesse ne nous semble pas d'ailleurs exercer une iufluence spéciale sur l'activité du sérum maternel.

2° *Série animale*. — En exprimant en gouttes de solution titrée de carbonate de soude (voir ci-dessus) le pouvoir lipasique du sérum nous avons obtenu les chiffres suivants :

Lapin (série A)	11
Poule »	12
Chien »	12
Homme »	17
Lapin (série B)	35

Nous avons rangé en deux catégories les chiffres observés chez les lapins, peut-être s'agit-il de deux races distinctes, en tout cas les raisons de ces variations nous échappent et ne dépendent pas du mode alimentaire.

b) VARIATIONS PATHOLOGIQUES. — Nos recherches ont porté sur un nombre considérable de malades dont 29 étaient atteints de tuberculose pulmonaire, 18 de pneumonie et broncho-pneumonie, 8 de fièvre typhoïde, 10 d'érysipèle de la face, 6 de fièvres éruptives, 6 d'infections diverses, 19 de diabète, etc.

Si l'on considère comme normal le chiffre de 17, on peut dire que le sérum est alors *ortholipasique*, mais il est des sujets chez qui le taux de l'activité lipasique dépasse le nombre de 20 gouttes et d'autres chez qui, par contre, il descend au-dessous de 10, s'abaissant même parfois jusqu'à 5, de là 2 catégories de sérum : *hyperlipasique* et *hypolipasique*.

Tout d'abord un simple coup d'œil jeté sur le groupe *hyperlipasique* révèle un fait frappant, c'est qu'il est composé avant tout de diabétiques ; sur 19 malades, 10 dépassaient le taux de 20 gouttes et l'un d'eux atteignit celui de 30 : tout diabétique bien portant a donc tendance à devenir hyperlipasique ; l'activité du sérum baisse quand l'état général s'aggrave, mais se relève s'il se produit une amélioration : chez un de nos malades l'élévation du chiffre obtenu attira l'attention du côté des urines qui n'avaient pas été analysées et permit de soupçonner le diabète avant toute constatation de glycosurie. Nous avons également observé un pouvoir lipasique élevé dans le sérum de deux obèses gros mangeurs.

Le groupe des *ortholipasiques* comprend des affections très diverses ; sur 42 cas nous ne relevons que quatre morts ; un seul décès est survenu peu de temps après le dosage, les autres malades moururent plusieurs jours après ; en général il s'agissait d'affections chroniques, compatibles avec une longue survie.

Parmi les *hypolipasiques* nous pouvons distinguer deux degrés suivant que l'activité du sérum est peu ou beaucoup diminuée ; le premier degré montre déjà une tendance plus grande à la gravité des maladies ; s'il s'agit d'une affection à marche aiguë, le chiffre se relève à la convalescence.

Si nous passons au second degré de l'hypolipase nous ne trouvons plus guère que des cas mortels à brève échéance ; sur 40 malades nous n'en trouvons que trois qui aient guéri, encore s'agissait-il d'un tuberculeux amélioré, d'un malade sorti mourant et d'un homme qui après

avoir été dans un état presque désespéré s'était progressivement amélioré en même temps que se relevait l'activité du sérum.

Les maladies du foie semblent exercer une influence variable suivant l'état fonctionnel de la cellule hépatique ; chez trois malades, dont la fin survint brusquement au milieu de troubles nerveux graves (méningite, hémorragie cérébrale), la lipase examinée très peu de temps avant la mort présentait un taux presque normal.

On pouvait théoriquement s'attendre à trouver le ferment actif chez les sujets en train de maigrir et insuffisant chez les obèses. Nos recherches nous ont montré qu'il n'en était rien.

Le régime alimentaire, en particulier le régime lacté, n'exerce aucune influence ; de même il n'existe aucun rapport entre l'activité lipasique et la leucocytose sanguine ; l'analyse des urines ne nous a donné aucun renseignement.

c) Variations expérimentales. — Nous avons essayé de reproduire expérimentalement des variations du pouvoir lipasique analogues à celles que nous observions chez nos malades ; voici les résultats que nous avons obtenus :

1° *Influence de l'alimentation*. — D'une manière générale l'alimentation ne nous a pas paru influencer d'une manière importante ni constante l'activité du sérum.

Nous avons soumis au jeûne absolu 7 lapins et un chien ; le sérum du chien au bout de 18 jours d'expérience se montrait un peu moins actif qu'au début. Chez les lapins, ce pouvoir demeura stationnaire dans deux cas et augmenta même légèrement dans les autres.

Nous avons essayé de renforcer le pouvoir lipasique chez 2 lapins dans la cavité péritonéale desquels nous avions pratiqué des injections répétées d'huile ou de lait ; les résultats ont été nuls.

Connaissant les recherches de M. Hanriot sur le rôle des sels de fer dans la constitution de la lipase, nous avons recherché l'action que pourrait exercer de petites doses de fer réduit ingérées quotidiennement ; là encore, nous avons échoué.

2° *Ligature du pédicule rénal*. — Nous avons constaté dans 7 expériences que la ligature du pédicule rénal n'influençait pas sensiblement le pouvoir du sérum.

3° *Influence des infections*. — Nous avons tuberculisé 3 lapins et

3 chiens ; la durée de la survie était de 3 semaines à un mois ; dans tous les cas (surtout chez les lapins), l'abaissement du pouvoir lipasique s'est produit et cela parallèlement aux progrès de la cachexie ; nous avons donc reproduit expérimentalement des variations comparables à celles que nous avions constatées chez l'homme.

Nous avons infecté 5 lapins en leur injectant des cultures de staphylocoque blanc en bouillon, soit dans la veine de l'oreille, soit dans la cavité péritonéale ; la mort survenait dans un délai variant de 4 à 19 jours, dans 4 cas l'abaissement fut notable.

4° *Influence de quelques poisons.* — Ni la strychnine ni l'atropine ne nous ont donné de résultats.

A 3 lapins, nous avons injecté quotidiennement sous la peau des doses d'antipyrine variant entre 1 gramme et 0 gr. 75, la mort survenait au bout de 5 à 6 jours ; constamment le pouvoir lipasique s'abaissa.

La pilocarpine, à dose rapidement mortelle, détermina chez 4 lapins une élévation marquée de l'activité du sérum.

Le phosphore et l'arsenic se sont comportés d'une manière presque identique ; à dose élevée, la mort survenant en quelques heures ils exaltent d'une manière remarquable le ferment ; à doses faibles mais répétées, ils le paralysent au fur et à mesure des progrès de la cachexie. Nous discuterons plus loin la valeur de ces faits.

Avec la toxine diphtéritique nous avons obtenu des effets analogues aux précédents, quoique non exactement superposables ; sur 3 cas où la marche de l'intoxication fut suraiguë, le pouvoir du ferment s'éleva deux fois et demeura une fois à peu près stationnaire ; il s'abaissa en revanche dans 3 cas où la survie fut de 3 jours ; chez un lapin qui survécut 7 jours la différence fut de moitié.

d) Considérations générales. — Le ferment qui décompose la monobutyrine nous a semblé être primitivement dissous dans le sérum ; les globules rouges ne semblent jour aucun rôle dans sa production ; quant aux globules blancs, certains faits plaideraient contre leur influence exclusive, car le plasma sanguin centrifugé et le sérum d'un même animal ont présenté la même activité et d'autre part nous n'avons pu établir aucun rapport entre le pouvoir lipasique d'un sang et le nombre de leucocytes qu'il contient ; en revanche les poisons cytolytiques (phosphore, arsenic, toxine diphtéritique), la pilocarpine, excitateur général

des sécrétions glandulaires, exaltent l'activité du sérum si on les emploie à doses massives. Dans les intoxications chroniques au contraire, cette activité se ralentit considérablement ; tout se passe comme si les diverses cellules, subissant une fonte massive, déversaient en excès dans la circulation les ferments qu'elles contiennent ; s'épuisent elles graduellement, au contraire, leur sécrétion se ralentit et parallèlement le sérum s'appauvrit. Ni l'anatomie pathologique, ni la physiologie ne nous permettent de soupçonner s'il existe un organe occupant la prépondérance dans la production de la lipase sanguine.

Les maladies nous paraissent agir surtout en viciant la production du ferment : les malades ne sont hypolipasiques ni parce qu'ils maigrissent ni parce qu'ils s'alimentent d'une manière défectueuse, et l'affaiblissement de l'activité du sérum nous semble devoir être rappertée beaucoup plus à l'hypofonctionnement des cellules qu'à un simple trouble de l'élaboration et de la répartition des graisses dans l'organisme.

La recherche et le dosage de la lipase prennent une importance évidente, si on les applique au pronostic des maladies, une hypolipasie inférieure à 10 (le taux normal variant de 16 à 18) présente une signification des plus fâcheuses puisque sur 52 malades nous relevons 46 morts ; dans les autres cas il s'agissait d'infections graves, et l'activité du ferment se releva notablement pendant la convalescence ; l'hypolipasie n'existe pas seulement dans les cachexies chroniques (tuberculose, cancer), mais aussi dans les pyrexies à marche rapide (pneumonie, érysipèle) ou à évolution prolongée (dothiénentérie,granulie) et ce symptôme nous a souvent permis de porter un pronostic précoce dont la suite a montré le bien-fondé.

Nous signalerons aussi, sans pouvoir l'expliquer d'une manière satisfaisante, l'hyperlipasie des diabétiques gras et de certains obèses qui s'en rapprochent, la glycosurie étant mise à part ; chez les diabétiques maigres ou tuberculeux, le ferment diminue d'activité et l'hypolipasie précède la mort comme chez les autres cachectiques.

Toutes les affections mortelles s'accompagnent-elles nécessairement d'un abaissement marqué du pouvoir lipasique ? nous ne le croyons pas. La mort subite, la mort rapide par le système nerveux peuvent survenir, le sérum restant à peu près normal ; le même fait s'est représenté au cours de deux infections aiguës avec terminaison fatale, mais ces

exceptions, très rares d'ailleurs, n'ôtent rien à la valeur de l'hypolipasie et la recherche de ce symptôme nous paraît susceptible de rendre de réels services, même en clinique, vu la rapidité et la facilité des dosages

II. — **Pouvoir amylolytique (Amylase).**

L'action du sang sur les matières amylacées est depuis longtemps connue. Magendie, Claude Bernard, Schiff, en avaient ébauché l'étude ; mais, c'est Bial qui, le premier, dans une série de mémoires précise l'existence du ferment, son mode d'action, cherchant à l'isoler et à déterminer son origine. Le même auteur a démontré que le sucre produit était du glucose.

Nous avons employé dans nos recherches la technique suivante : le sang chez l'homme était recueilli au moyen de ventouses scarifiées et versé dans des tubes stériles. Chez le lapin ou chez le chien, le sang provenait soit d'une veine de l'oreille soit du cœur droit, le sérum était ensuite décanté ; le contact avec le caillot doit avoir autant que possible une courte durée, car Castellino et Parasca ont prétendu que l'activité du sérum augmenterait avec la durée de ce contact ; nous n'avons pu vérifier ce phénomène dont ni Bial ni Cavazzani n'ont fait mention.

Nous mélangions 2 centimètres cubes de sérum à 50 centimètres cubes d'empois d'amidon fraîchement préparé et stérile, contenu dans un ballon stérilisé ; nous ajoutions 1 centimètre cube d'une solution alcoolique de thymol à 10 0/0. Dans ces conditions les ensemencements pratiqués après 24 heures d'étuve sont demeurés négatifs ; nous n'avons donc pas à redouter l'intervention des nombreuses bactéries qui saccharifient l'amidon ; au bout de 24 heures de séjour dans l'étuve à 38° on ajoute 5 centimètres cubes d'une solution d'acétate de plomb, on filtre et on dose le sucre par la liqueur du Fehling ferrocyanurée ; pour plus de sûreté, nous avons vérifié tout empois nouveau en le traitant par un sérum d'activité connue.

a) VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES. — 1° *Age*. — Le sang du fœtus est remarquablement pauvre en hémodiastase ; après Bial et Cavazzani, nous avons fait cette constatation et 6 échantillons de sang du cordon ombilical ne nous ont donné après action sur l'amidon que des traces indosables de sucre ; pourtant le sang du placenta présente un pouvoir amylotique marqué

2° *Série animale.* — Dans nos recherches nous avons obtenu les moyennes suivantes :

Chien.	0 gr. 50	de sucre 0/0
Poule.	0 gr. 22	—
Lapin	0 gr. 20	—
Homme.	0 gr. 152	—

b) Variations pathologiques — Nous avons repris l'étude des variations pathologiques de l'hémodiastase ; et avons divisé nos 72 observations en trois catégories suivant que le pouvoir du sérum était normal, abaissé ou faible.

Dans la catégorie I, nous trouvons en général des sujets sains ou atteints d'affections bénignes, sur 23 cas nous relevons un décès, dû à une péritonite tuberculeuse, mais survenue trois semaines après le dosage ; un autre malade a succombé à une dothiénentérie compliquée d'hémorragies multiples. Le sucre oscillait daus tous ces cas entre 0 gr. 130 et 0 gr. 166 0/0. Dans 2 cas d'érysipèle rapidement mortel, le pouvoir amylolytique se montra notablement supérieur à la normale.

La catégorie II correspond à des affections plus graves ; sur 19 malades, la mort n'est survenue que deux fois ; chez deux cancéreux le sucre oscillait entre 0 gr. 104 et 0 gr. 125 0/0.

Dans la catégorie III la quantité de sucre n'était que de 0 gr. 10 et même de 0 gr. 070 0/0. Sur 16 cas la mort survint 12 fois ; un de nos malades est sorti mourant, un autre très cachectique ; enfin une observation concernait un addisonnien en crise d'asthénie chez lequel le sucre formé remonta de 0 gr. 10 à 0 gr. 125 après injection d'extrait capsulaire.

Les cas de la troisième catégorie concernaient surtout des cachectiques tuberculeux ou cancéreux. Chez des malades atteints de pneumonie grave le pouvoir amylolytique remonta après la défervescence. Nous avons signalé plus haut le pouvoir élevé du sérum de deux malades qui succombèrent à des infections suraiguës ; peut-être le sang de ces malades s'était-il infecté et les microbes en saccharifiant l'amidon avaient-ils produit une quantité de sucre venant s'ajouter à celle produite par le ferment, mais ces cas sont restés trop rares pour que nous puissions en donner une explication satisfaisante.

Nous signalerons enfin l'abaissement constant du pouvoir amylasique

chez les diabétiques ; chez 7 malades examinés le sucre oscillait entre 0 gr. 10 et 0 gr. 12 0/0 ; on voit donc que le pouvoir amylolytique tend à s'abaisser dans le diabète, fait signalé depuis longtemps par M. Lépine et qui concorde avec les données expérimentales ; en revanche, chez des malades atteints de simple glycosurie alimentaire, les résultats restèrent discordants ; il en fut de même, au cours de diverses affections hépatiques ; enfin l'état de la leucocytose ne nous a paru exercer aucune influence.

c) Variations expérimentales. — 1° *Influence de l'alimentation.* — Le régime alimentaire ne joue aucun rôle, mais chez 3 lapins et un chien soumis au jeûne nous avons obtenu un abaissement marqué de l'activité sanguine.

2° *Influence des intoxications.* — Ni l'atropine, ni la strychnine n'ont exercé d'action ; la pilocarpine à doses hypertoxiques a déterminé une élévation considérable du pouvoir amylasique.

Chez 4 lapins auxquels nous injections sous la peau des quantités d'antipyrine variant entre 0 gr. 50 et 1 gramme, nous avons observé un abaissement léger dans 3 cas, plus marqué dans un autre.

Le phosphore et l'arsenic se sont comportés d'une manière analogue : à dose hypertoxique, les deux poisons exaltent le ferment chez le lapin et l'atténuent au contraire, si l'intoxication est subaiguë.

La toxine diphtérique détermine une élévation de l'activité sanguine quand la mort survient en quelques heures, sinon il y a abaissement.

3° *Influence des infections.* — Chez 2 lapins et 3 chiens tuberculeux qui moururent en 3 semaines environ, nous avons toujours constaté un abaissement marqué du pouvoir amylasique, il en fut de même chez 4 lapins infectés avec des cultures de staphylocoque blanc

4° *Influences diverses.* — Etant donné que l'urine saccharifie normalement l'amidon, nous avons voulu rechercher si la suppression complète de toute élimination urinaire pouvait déterminer dans le sang l'accumulation du ferment. Nous avons lié dans ce but le pédicule rénal chez 7 lapins que nous avons sacrifiés 24 heures après ; chaque fois il y eut augmentation manifeste du pouvoir saccharifiant.

d) Considérations générales. — 1° *Faits physiologiques.* — Nos recherches, pas plus que celles de nos prédécesseurs, n'ont pu élucider

le rôle de l'amylase sanguine ; l'activité du sérum n'est pas en rapport avec la leucocytose ni avec l'intensité de la fièvre ; les rapports de la saccharification dans le sang de l'amidon avec la production de la chaleur animale restent encore des plus obscurs. L'absence du ferment dans le sang du fœtus est à rapprocher de l'abondance des tissus en glycogène et de la rareté du glycose sanguin à cette période.

En revanche la présence de l'amylase des différents tissus animaux, son atténuation après l'extirpation du pancréas (Lépine et Barral, Kaufmann), son exaltation par la pilocarpine semblent indiquer une origine cellulaire ; de même c'est en déterminant une fonte massive des tissus qu'agirait le phosphore, l'arsenic, la toxine diphtérique à doses hypertoxiques.

2° *Faits pathologiques.* — L'étude des variations pathologiques de l'amylase sanguine nous mène à cette conclusion que le pouvoir saccharifiant du sérum baisse dans les états graves et qu'au-dessous d'une certaine limite cet abaissement persistant indique une déchéance physiologique profonde et par conséquent la mort probable. Signalons cependant les deux cas d'érysipèle à marche suraiguë où le pouvoir saccharifiant s'éleva notablement au-dessus de la normale ; en éliminant l'infection du sérum par des bactéries, de tels faits se rapprocheraient peut-être de l'intoxication expérimentale par la toxine diphtérique.

Les diabétiques seuls font exception à la règle et l'activité de leur sérum reste diminuée, fait signalé déjà par M. Lépine et vérifié par nous-même. M. Kaufmann l'a également démontré en étudiant les divers tissus. Bien que ces constatations semblent en contradiction avec les théories admettant l'hyperproduction de glycose dans le diabète, nous n'oserions tirer de conclusions définitives.

III. — Antiferments.

On sait depuis les travaux de Roden, Camus, Gley, etc. que le sérum exerce vis-à-vis des divers ferments digestifs une action empêchante manifeste ; nous avons étudié particulièrement le pouvoir antiprésurant du sang mis en lumière par M. Briot Notre technique était la suivante : dans une série de tubes contenant chacun 10 centimètres cubes de lait nous versions, en nombre croissant, des gouttes d'une solution aqueuse à 1 p. 400 de présure Hansen solide. Nous conservions un tube comme témoin et nous ajoutions à chacun des autres un demi-cen-

timètre cube de sérum ; le tout était porté dans l'étuve à 37° pendant une demi-heure ; au bout de ce temps nous constations que le lait ne s'était pas coagulé dans tous les tubes et il était facile de savoir la quantité minima de la solution de présure qui suffisait à produire la coagulation en présence du sérum.

Alors que deux gouttes coagulaient exactement en une demi-heure 10 centimètres cubes de lait pur, il en fallait 10 et 15 et même davantage pour produire cet effet après addition d'un centimètre cube de sérum.

Nos recherches ont porté sur 34 malades ; nous avons eu soin de nous servir de lait de même provenance et de vérifier chaque fois que 10 centimètres cubes de ce lait étaient exactement coagulés par deux gouttes de la solution de présure dans les conditions ci-dessus énoncées. Normalement l'activité antiprésurante du sérum paraît être comprise entre 12 et 18, il en était de même chez des sujets atteints d'affections diverses, ces malades ont généralement guéri ou du moins survécu; au contraire sur 11 malades, 4 présentèrent une activité de 8, et 7 une activité variant de 6 à 4 ; parmi ceux du premier groupe, 2 moururent, les 2 autres guérirent après une infection grave, en même temps que le chiffre s'élevait au moment de la convalescence ; les malades composant le deuxième groupe moururent tous rapidement.

Le régime lacté absolu n'a exercé aucune influence.

IV. — **Conclusions.**

a) Variations pathologiques. — Qu'on les étudie séparément ou bien qu'on apprécie leur activité chez un même individu, les trois ordres de ferments tendent à obéir chez l'homme à des lois communes ; paralysés quand l'organisme souffre ils s'atténuent considérablement avant la mort ou tendent à reprendre leur activité normale à mesure que le malade se rétablit ; d'une manière générale, l'abaissement extrême de cette activité entraîne un pronostic des plus graves ; jamais pourtant on ne voit ces ferments disparaître du sérum.

Ce parallélisme ne se maintient pas cependant d'une manière constante ; chez les diabétiques bien portants il existe un antagonisme curieux entre le pouvoir amylolytique toujours faible et le pouvoir lipasique généralement augmenté ; nous avouons ne pas pouvoir trouver à ce fait d'explication satisfaisante. Rappelons que certains obèses

se sont comportés à ce point de vue comme de véritables diabétiques.

La recherche de l'activité lipasique donne des résultats plus constants et comme cette méthode est, en plus, facile et rapide, elle mériterait, à notre avis, d'être appliquée à la clinique.

Si l'on envisage certains faits physiologiques, on voit que l'amylase et la lipase ne se comportent pas nécessairement de la même manière; chez le fœtus par exemple, le pouvoir du premier de ces ferments est nul, alors que celui du second est notable ; l'état d'inanition ne peut amener la disparition de l'un ni de l'autre, toutefois l'abaissement du pouvoir lipasique est moindre que celui du pouvoir amylolytique.

b) Hypothèses sur les conditions de l'activité diastasique dans le sérum. — Les trois ordres de ferments étudiés par nous ont une origine encore mal définie. Leur sécrétion par les seuls leucocytes ne semble pas démontrée, nous admettrions plus volontiers qu'ils sont primitivement dissous dans le sérum ; en un mot, que ce sont des « sérases ».

La fonction fermentative existe dans les cellules de l'organisme plus spécialement au niveau des cellules glandulaires, sans qu'on puisse affirmer qu'un ferment donné correspond à un tissu spécial; la sérase proviendrait ainsi d'une sorte de sécrétion interne.

L'influence des divers poisons, infections, ou dyscrasies pourrait être susceptible de l'explication suivante : la cellule subit-elle une fonte massive, ses produits se déversent en masse dans la circulation, et l'activité du sérum augmente ; la cellule est-elle lésée d'une manière lente mais prolongée, elle s'épuise graduellement et le sérum s'appauvrit en ferments.

Nous n'oserions soutenir que l'activité des sérases étudiée par nous soit fonction de la résistance de l'organisme, mais elle nous paraît devoir être, pour ainsi dire, le témoin de cette résistance comme aussi de la nutrition générale.

B. — FERMENTS SOLUBLES CONTENUS DANS DIVERS LIQUIDES DE L'ORGANISME

I. — Lipase.

Ni l'urine ni la sérosité d'œdème, ni le liquide céphalo-rachidien n'ont de pouvoir lipasique appréciable ; le liquide pleural et le liquide d'ascite jouissent d'une activité très faible et qui n'est pas en rapport avec celle du sérum sanguin.

II. — Amylase.

Le liquide d'œdème ne contient que des traces du ferment : nos recherches nous ont montré que le liquide pleural et que le liquide ascitique ont un pouvoir amylolytique réel quoique très inférieur à celui du sérum sanguin ; pour obtenir en effet des quantités de sucre dosables, il faut mélanger à 50 centimètres cubes d'empois non plus 2 centimètres cubes, mais 5 centimètres cubes du liquide.

III. — Nouvelles recherches sur le pouvoir lipasique du sérum.

Des discussions se sont élevées sur certains effets chimiques du ferment ainsi que sur son rôle physiologique, et même sur ce qu'il convient de désigner sous le nom de lipase ; bien qu'elles aient exclusivement porté sur le côté chimique et physiologique de la question, ces controverses ont été assez vives, pour inspirer aussi quelques doutes sur la valeur des résultats cliniques obtenus au moyen de la recherche de la lipase dans le sang des malades ; aussi n'était-il pas inutile de revenir sur ce sujet afin de montrer qu'il n'a rien perdu de son intérêt clinique.

Bien que l'existence même d'un ferment sanguin dédoublant la monobyturine reste hors de doute, de nombreux auteurs ont contesté que son action s'étendît aux graisses normales et ont proposé pour le dénommer le terme de *monobutyrinase*, comme précisant mieux sa fonction ; sans vouloir prendre parti dans la question on peut remarquer que le mot lipase, de par son étymologie, peut tout aussi bien s'appliquer à une action sur les graisses étrangères à l'organisme (monobutyrine) que sur les graisses entrant dans sa constitution normale ; aucune raison étymologique ne nous empêche de considérer le ferment de la monobutyrine nomme une lipase ; ce nom n'avait été d'ailleurs proposé

par M. Bourquelot que pour désigner d'une façon générale les ferments qui agissent sur les corps gras.

Nous avons recueilli de nouvelles observations qui confirment entièrement les premières ; nos conclusions anciennes avaient d'ailleurs été celles de M. Carrière et de M. Garnier.

Parmi les 10 échantillons de sérum examinés, nous citerons particulièrement les résultats obtenus chez un malade atteint de leucémie lymphatique et dont le sang contenait 158.000 leucocytes par millimètre cube. Le pouvoir lipasique n'était pourtant que de 8,5 au lieu de 17, chiffre normal, preuve nouvelle de l'indépendance du ferment vis-à-vis de la leucocytose.

En somme,ce qui avait pu faire surgir quelques doutes sur la valeur clinique de la recherche de la lipase dans le sérum c'était une confusion dans les mots,et c'est seulement en prenant le mot lipase dans une acception un peu différente de la première que l'on a pu dire que le ferment n'existait pas dans le sang ; mais si l'on s'en tient au sens primitif du mot, la lipase, mesurée par le dédoublement de la monobutyrine fournit, comme nous l'avions annoncé, un élément de pronostic. Reposant sur l'observation d'un phénomène qui n'est pas contesté, vérifiés par d'autres auteurs et confirmés par nos nouvelles recherches, les faits mis par nous en lumière méritent donc de retenir l'attention du médecin.

C. — SUR L'ABOLITION DU POUVOIR LIPASIQUE DU SÉRUM PAR LE CHAUFFAGE ET SA RÉGÉNÉRATION PAR L'ADDITION DE SÉRUM FRAIS

Il est nécessaire pour détruire sûrement le ferment de chauffer le sérum pendant une heure entre 60 et 62° ; pour obtenir une régénération appréciable, on est obligé d'ajouter au sérum chauffé une quantité relativement considérable de sérum frais : nous mélangions donc à 1 centimètre cube de sérum chauffé 1/2 centimètre cube de sérum frais,provenant tantôt du même individu tantôt d'un autre ; nous avons

également ajouté à un sérum humain du sérum de lapin et réciproquement.

Il ressort de nos expériences que l'activité lipasique du sérum, détruite à peu près entièrement par le chauffage, peut se régénérer partiellement par l'addition du sérum frais ; il importe que ce sérum frais soit doué d'une activité lipasique assez considérable, car la régénération paraît dépendre beaucoup plus de l'activité de ce sérum que de l'activité initiale du sérum chauffé.

II

ÉTUDES SUR DIVERSES MALADIES DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

La leucocytose en clinique (1 vol., 180 pages, Baillière, édit.).

Ce mémoire, publié en collaboration avec M. P.-Emile Weil, a pour but de mettre en valeur les résultats pratiques fournis par l'étude des variations leucocytaires au cours de diverses maladies.

Après deux chapitres consacrés à la numération qualitative et quantitative des globules blancs, nous exposons la séméiologie de la *leucocytose quantitative* (leucopénie, hyperleucocytose) et la séméiologie de la *leucocytose qualitative*, en insistant sur le diagnostic de la polynucléose, de l'éosinophilie, de la monucléose, de la myélocytose, et de la mastzellen-leucocytose. Nous établissons ensuite la valeur de la leucocytose au point de vue du pronostic général et du diagnostic de certaines affections : fièvres éruptives, états typhoïdes, purpuras, fièvres intermittentes, suppurations latentes, tumeurs malignes, affections nerveuses, maladies du sang, maladies des organes hématopoiétiques, affections chirurgicales diverses.

Nous exposons ensuite la signification de la leucocytose générale et locale, la physiologie générale des leucocytes, leurs caractères histochimiques et leur origine.

Nous arrivons dans un chapitre final aux conclusions suivantes : « Si les quelques formules hémoleucocytaires que nous avons isolées ont une importance indiscutable, à aucun degré elles n'ont la précision ni l'immuabilité d'équations mathématiques, sans doute l'examen du sang permet généralement de reconnaître à lui seul la leucémie, le paludisme, la variole et, sans l'hématologie, jamais on n'aurait reconnu la leucémie aiguë. Mais, même dans ces cas, l'hématologiste pourrait parfois rester embarrassé si on lui demandait un diagnostic ferme en l'absence de tout renseignement clinique. D'une façon générale, l'examen des leucocytes reste un procédé de laboratoire propre à confirmer ou à mo-

difier le diagnostic, mais non à l'édifier de toutes pièces. Mais parmi tant de moyens d'investigation il subsiste comme une méthode précieuse, qui sans avoir la prétention de surpasser ni de suppléer les renseignements de la clinique vient y ajouter des ressources et des documents nouveaux. »

Articles : **Leucémie et lymphadénie.**

Après avoir défini, sous le nom général de lymphadénie, la néoplasie primitive des tissus hématopoiétiques, nous montrons que l'ignorance où nous sommes de la pathogénie des tumeurs, la diversité des formes cellulaires, la variabilité des réactions sanguines, la multiplicité du siège des lésions, l'absence de toute étiologie satisfaisante, font de la lymphadénie un des problèmes les plus épineux de la pathologie ; comme les méthodes actuelles d'investigation sont d'invention moderne, la plupart des travaux anciens présentent de graves lacunes ; d'autres cas plus récents mais d'un intérêt capital restent encore isolés ; les auteurs ont désigné sous des noms très différents un même syndrome ; réciproquement un même terme a reçu des acceptions variées ; aussi, toute classification, si nécessaire qu'elle soit, doit-elle être considérée comme un groupement d'attente que la critique d'observations plus nombreuses pourra maintenir ou bien peut-être disjoindre. A l'heure actuelle, l'étude microscopique des lésions peut seule permettre jusqu'à nouvel ordre de soupçonner ce qu'est la lymphadénie et de grouper la majorité de ces faits si disparates, mais dont la connaissance est devenue aujourd'hui indispensable. Nous sommes donc amenés à adopter la classification suivante :

Lymphadénie.

I. — Myélomatose. α) Avec myélémie	Leucémique. Subleucémique.	Leucémie myéloïde.
	Aleucémique.	Splénomégalies avec myélémie. Anémie splénique infantile de Von Jaksh Luzet. Tumeurs osseuses. Mycosis. Chlorome, etc.
β) Sans réactions sanguines caractéristiques (cas douteux).		
II. — Lymphomatose. α) Avec lymphocytémie	Leucémique. Subleucémique.	Leucémie lymphoïde.
	Aleucémique.	Adénie, maladie de Hogdkin. Tumeurs ganglionnaires diverses. Splénomégalies avec lymphocytémie. Tumeurs osseuses. Mycosis, chlorome, etc.
β) Sans lésions sanguines caractéristiques (cas douteux).		
III. — Lymphadénie à cellules primordiales	Leucémique. — Leucémie aiguë. Subleucémique. — Leucémie lymphoïde (en partie).	
	Aleucémique.	Formes aiguës. Formes chroniques (encore à l'étude).
IV. — Lymphosarcomatose. — Tumeurs diverses à évolution maligne et à lésions sanguines variables.		

Articles : **Examen clinique du sang et leucocytose.**
Lymphadénie lymphatique aleucémique.

On sait que sous le nom d'adénie Trousseau désignait un état pathologique spécial, caractérisé par une hypertrophie généralisée des ganglions superficiels ou profonds, par des productions lymphatiques des différents organes, par une hypertrophie inconstante du foie et de la rate, analogues à celles de la leucocytémie mais sans augmentation des globules

blancs du sang. Pourtant, de nombreux travaux ont montré que dans le cadre de l'adénie, étaient rangés de nombreux faits disparates et que la définition de l'affection était trop compréhensive.

Avec M. P.-E. Weil nous avons cru que certaines observations devaient se rattacher à la lymphadénie proprement dite et, par l'examen d'un cas personnel et de cas publiés par MM. Vaquez et Ribierre, Joly, Harlow, Brooks, nous avons démontré qu'une tuméfaction marquée des divers groupes ganglionnaires pouvait, tout en n'entraînant pas la leucémie, s'accompagner pourtant d'altérations sanguines importantes, caractérisées par de l'anémie et une lymphocytémie variant de 66 à 92 0/0. Ces cas doivent être rattachés à la lymphadénie lymphatique aleucémique et pourraient même dégénérer en la forme leucémique de l'affection, dont ils représenteraient alors un stade avant-coureur.

L'examen de 2 cas de sarcome primitif ganglionnaire et de 5 cas de tuberculose ganglionnaire généralisée nous révéla une augmentation des polynucléaires allant jusqu'à 75 et 80 0/0.

On voit l'intérêt qu'il y aurait à pratiquer, dans tous les cas d'hypertrophie ganglionnaire généralisée, un examen du sang non seulement quantitatif, mais encore qualitatif ; car ce dernier seul pourra faire découvrir la lymphadénie vraie en révélant l'existence d'une lymphocytose aleucémique.

Splénomégalie avec anémie et myélémie.

En étudiant les différentes manifestations cliniques de la splénomégalie, nous avons été conduits, M. P.-Emile Weil et moi, à isoler un nouveau syndrome caractérisé cliniquement et surtout hématologiquement.

Cliniquement, l'affection diffère peu de ce qu'on a décrit comme anémie splénique, le début est presque toujours insidieux ; les malades pâlissent et perdent graduellement leurs forces, toutefois l'amaigrissement ne fait pas partie des signes constants et souvent le pannicule adipeux reste assez développé. A la pâleur intense des téguments à la décoloration des muqueuses s'adjoignent fréquemment des bruits de souffle dans les vaisseaux du cou ou bien au niveau de divers orifices cardiaques ; les hémorragies ne sont pas rares (épistaxis, stomatorragie, hémorragie rétinienne), la splénomégalie est constante et peut même

acquérir un degré tel que c'est le premier symptôme qui attire l'attention.

Les lésions du sang sont si spéciales qu'elles servent à caractériser la maladie ; les globules rouges sont en général diminués de nombre, sans qu'une hypoglobulie excessive soit constante ; on peut noter de la polychromatophilie et diverses déformations globulaires ; mais la lésion caractéristique réside dans la présence en proportion considérable d'hématies nucléées parmi lesquelles les mégaloblastes et les formes mitosiques se retrouvent d'une manière constante ; le taux des leucocytes est tantôt normal, tantôt augmenté, sans que cette augmentation atteigne jamais celle observée en cas de leucémie ; la myélocytose est constante, la proportion des mononucléaires neutrophiles variant entre 3,5 et 29 0/0 : les mononucléaires éosinophiles et les nucléaires basophiles non granuleux peuvent se rencontrer en faible proportion.

L'hépatomégalie est fréquente sans qu'il y ait jamais d'ictère ; en revanche les ganglions lymphatiques ne sont jamais augmentés de volume ; la fièvre est très variable et peut manquer.

Après un début dont la date est difficile à préciser, l'affection une fois à la période d'état suit une marche généralement rapide ; au bout d'un an, parfois même après quelques semaines, la mort survient dans le marasme; sur 12 cas, 9 se sont terminés par la mort, 2 n'ont pas été suivis et un seul concernait un malade qui présentait des symptômes très atténués.

Bien que les renseignements anatomo-pathologiques fournis par les auteurs soient souvent incomplets, il semble que l'hyperplasie à type myéloïde de la rate et de la moelle osseuse soit la caractéristique anatomique de la maladie.

La classification nosographique du syndrome isolé par nous est des plus délicates et, nos observations personnelles mises à part, celles des auteurs ont reçu des dénominations très variées. Il ne peut s'agir ici d'anémie pernicieuse, car la splénomégalie fait en pareil cas défaut et la réaction myéloïde du sang est moins intense, surtout en ce qui concerne la réaction normoblastique. Les ressemblances avec la leucémie myélogène sont évidentes ; mais l'absence d'hyperleucocytose permet d'éliminer ce diagnostic ; resterait l'anémie splénique, mais sous ce titre on a décrit des affections très disparates et qui ressortissent certainement à plusieurs entités morbides. Si l'on ajoute à cela que la réac-

tion myéloïde du sang a pu être observée en cas de sarcomatose généralisée, de cancer du pylore, de squirrhe de la mamelle, et que, dans nos cas, aucune étiologie satisfaisante ne pouvait être adoptée, nous sommes amenés à proposer simplement le titre de *splénomégalie avec anémie et myélémie*, comme servant à caractériser anatomiquement et cliniquement les faits, sans préjuger de leur nature véritable.

Splénomégalie chronique avec anémie et myélémie (forme infantile).

La publication précédente concernait des cas observés chez l'adulte ; de l'étude personnelle de deux cas, dont l'un avec autopsie, nous avons pu conclure que le même syndrome s'observait chez le nourrisson. A une splénomégalie intense accompagnée d'anémie, s'ajoutait une réaction sanguine portant sur les myélocytes et surtout sur les hématies nucléées, avec hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse et de la rate ; de tels faits restent exceptionnels dans la première enfance ; car, outre qu'à cet âge toutes les splénomégalies ne s'accompagnent pas de myélémie, cette myélémie quand elle est isolée n'atteint jamais l'intensite observée chez nos malades. L'affinité du syndrome avec la maladie de Von Jaksh et de Luzet n'est pas douteuse au point de vue clinique et reste probable au point de vue hématologique ; malheureusement la description anatomique de ces auteurs, vu l'ancienneté de leurs travaux, est demeurée incomplète et leurs constatations hématologiques n'ont pas une suffisante précision.

Notes sur la splénomégalie avec anémie et myélémie.

Grâce aux travaux de divers auteurs, parus aprés les nôtres et à l'étude de cas récents, il nous a été possible d'apporter plus de précision dans la classification des faits ; en ce qui concerne le nourrisson, la syphilis héréditaire joue un rôle évident prouvé par l'efficacité du traitement mercuriel ; on a pu également incriminer avec raison le paludisme ; chez l'adulte, nous avons observé le syndrome au cours d'une tuberculose primitive de la rate.

Restent les cas où l'affection semble primitive en apparence, bien qu'il soit possible d'incriminer les tumeurs primitives ou secondaires des organes hématopoiétiques ; les formes dites primitives, se rapprochent

manifestement et de la leucémie myélogène et de l'anémie pernicieuse entre lesquelles elle constitue comme une forme intermédiaire ; peut-être la myélomatose aleucémique pourrait-elle être incriminée ; pourtant les lésions prédominantes de la série rouge médullaire et les réactions myélocytaires qualitativement et quantitativement incomplètes assignent à la maladie une place distincte.

Splénomégalie avec anémie et lymphocytémie.

Il s'agissait de deux nourrissons atteints d'anémie et porteurs de grosses rates ; les lésions sanguines se caractérisaient par une hypoglobulie manifeste avec absence presque complète d'hématies nucléées ; les globules blancs étaient en nombre normal, mais l'on comptait chez notre premier malade 73 et chez le second 67 lymphocytes et mononucléaires non granuleux pour 100 leucocytes, proportion très supérieure à la lymphocytose observée normalement chez le nourrisson et qui ne dépasse pas 60 0/0, il s'agissait vraisemblablement du syndrome clinique décrit par Von Jakchs et Luzet ; mais ici l'anémie s'accompagnait de lymphocytémie, tandis que dans la plupart des cas c'est la myélémie que l'on observe.

La myélémie (sa valeur séméiologique) (en collaboration avec P.-Emile Weil).

Dans cette revue générale nous mettons en relief les circonstances où s'observe la myélémie et la valeur de ce symptôme au point de vue du diagnostic de diverses maladies.

Diagnostic des splénomégalies chroniques (en collaboration avec P.-Emile Weil).

Dans cette revue générale nous avons admis trois classes de faits dont nous avons étudié la valeur séméiologique ; tantôt, en effet, la rate, les ganglions et accessoirement le foie sont simultanément hypertrophiés, c'est le *syndrome spléno-adénique* ; tantôt la rate et le foie sont seuls intéressés, c'est le syndrome *spléno-hépatique* ou *hépato-splénique* suivant le viscère le plus touché. Enfin la *splénomégalie* peut rester isolée ; c'est le syndrome splénomégalique pur.

Contribution à l'étude de la leucémie des animaux (en collaboration avec P.-Emile Weil).

Si, grâce aux descriptions de Nocard, l'histoire clinique de la leucémie animale est bien connue, les recherches microscopiques et hématologiques sont demeurées très incomplètes ; l'étude de 5 cas personnels qui concernaient le chien, jointe à celle des travaux déjà publiés, nous a conduits à des constatations plus précises.

La leucémie lymphoïde existe chez le chien d'une manière indiscutable : chez l'un d'eux, porteur d'adénopathies volumineuses et de tumeurs mammaires multiples, nous avons compté 320.000 globules blancs dont 90 lymphocytes et mononucléaires.

La leucémie myéloïde n'a pas encore, à notre connaissance, été décrite en médecine vétérinaire, mais nous avons eu l'occasion de caractériser un syndrome qui s'en rapproche ; il s'agissait de 2 chiens porteurs d'adénopathies multiples qui moururent à la suite d'une cachexie progressive ; chez l'un d'eux on comptait 165.000 globules blancs dont 93 polynucléaires, et quelques rares cellules de Turk (mononucléaires basophiles non granuleux). A l'autopsie, l'hyperplasie généralisée des organes hématopoiétiques portait exclusivement sur le mononucléaire basophile non granuleux ; il s'agissait donc bien d'une réaction myéloïde, mais anatomiquement imparfaite et contrastant avec l'hyperleucocytose sanguine, qui portait sur l'élément adulte par excellence, à savoir le polynucléaire.

De l'étude microscopique de 2 cas concernant un chien et un cheval nous avons pu conclure qu'une hyperplasie lymphoïde généralisée des organes hématopoiétiques, peut se traduire par une lymphocytose sanguine sans hyperleucocytose chez l'animal comme chez l'homme : à côté des *formes leucémiques* de la lymphomatose il faut admettre l'existence d'une *forme aleucémique* produite par la même lésion initiale et se traduisant par les mêmes lésions sanguines, l'augmentation du nombre des leucocytes étant exceptée.

Nos recherches expérimentales ne nous ont donné aucun résultat digne d'être noté : le sang de nos animaux ne contenait pas de microbes et, pas plus que nos prédécesseurs, nous n'avons pu reproduire la maladie ; il s'agissait pourtant non pas d'inoculer la leucémie de l'homme

à l'animal, mais bien d'un animal (chien) à un autre de même espèce ; ni l'injection intra-péritonéale ni l'injection intra-veineuse de sang défibriné, ni l'inoculation sous-cutanée de fragments de tumeurs fraîchement extirpées, n'ont pu reproduire les lésions et encore moins les symptômes de l'affection.

Lymphomatose aleucémique ou anémie pernicieuse (en collaboration avec MM. Lesné et Lœderich).

Il s'agissait d'un jeune homme de 27 ans qui succomba aux suites d'une anémie pernicieuse à marche rapide ; le sang contenait 690.000 globules rouges et 3.900 globules blancs, dont 11 polynucléaires neutrophiles et 89 mononucléaires non granuleux dont 7 basophiles: il n'y avait ni myélocytes granuleux ni hématies nucléées ; l'autopsie ne permit de trouver aucune lésion pouvant expliquer l'anémie, nulle part il n'existait de traces de tumeur, le système osseux était également indemne, les organes ne présentaient aucune altération digne d'être notée, sauf la moelle osseuse qui se trouvait en réaction marquée, réaction portant non sur les éléments ordinaires (myélocytes granuleux, hématies nucléées), mais sur les mononucléaires non granuleux, sur les lymphocytes et sur les mononucléaires basophiles non granuleux.

S'agissait-il d'anémie pernicieuse proprement dite ou bien d'une lymphadénie atténuée ? On sait qu'il existe dans la littérature médicale un certain nombre de cas de lymphomatose leucémique ou aleucémique ayant évolué sans tumeur apparente, tandis que le sang offrait des lésions caractéristiques ; l'autopsie n'en révèle pas moins au niveau des divers organes l'existence de lymphomes microscopiques ; rien de pareil n'existait dans notre cas ; il faut donc admettre l'existence d'une anémie pernicieuse mais d'une espèce particulière : c'est qu'en effet il ne s'agit pas ici d'une anémie pernicieuse dite *plastique*, où la réaction myélémique est plus ou moins accentuée, ni de la variété *aplastique* où cette myélémie est absente, mais où la moelle est réduite à une masse graisseuse dépourvue de cellules et donnant sous le microscope l'aspect de la moelle de sureau. Nous sommes donc amenés à conclure que chez notre malade l'anémie a été aplastique si l'on considère les lésions sanguinos, et plastique si l'on considère les lésions médullaires : mais ici, la réaction a été avortée pour ainsi dire et n'a porté que sur les élé-

ments primordiaux, lymphocytes et myélocytes basophiles non granuleux, éléments qui, s'ils représentent la partie vraiment embryonnaire du tissu hématopoiétique, en constitueraient aussi l'*ultimum moriens*.

Tumeur du médiastin antérieur.

Chez un malade mort de dyspnée progressive nous avons constaté une volumineuse tumeur occupant tout le médiastin antérieur et ayant comme point de départ les ganglions trachéo-bronchiques ; histologiquement, il s'agissait d'un lymphadénome contenant quelques grosses cellules atypiques et remarquable par le grand nombre des cellules éosinophiles qui l'infiltraient.

Un cas de leucémie aiguë.
Anémie pernicieuse à rémission.

En collaboration avec MM. Enriquez et Rathery nous avons rapporté l'observation d'un malade ayant succombé aux suites d'une anémie pernicieuse dite *cryptogénétique* mais qui, loin de suivre une progression régulière comme c'est l'habitude, présenta une rémission de plusieurs mois sous l'influence du traitement par la moelle osseuse, rémission assez longue pour avoir fait espérer un moment la guérison complète.

Notre observation, qui doit être rapprochée de celles apportées par MM. Ménétrier, Vaquez, démontre bien qu'il est nécessaire d'opposer cliniquement à la forme véritablement progressive et continue de l'anémie pernicieuse, une autre forme où la maladie avant d'aboutir à l'issue fatale procède par étapes entrecoupées de rémissions plus ou moins longues ; en présence d'une anémie qui en dehors de toute cause appréciable revêt le type dit pernicieux, le pronostic doit donc rester exceptionnellement réservé et l'on ne saurait considérer comme la guérison définitive ce qui n'est le plus souvent qu'une amélioration trompeuse et passagère.

Le sang de notre malade ne montra qu'une myélémie peu marquée, mais, en revanche, la prolifération médullaire était manifeste et portait sur les éléments relativement différenciés (normoblastes myélocytes granuleux) comme aussi sur les éléments primordiaux. Notre observation ne pouvait donc en aucune façon concerner l'anémie aplastique,

caractérisée par l'atrophie souvent complète du tissu hématopoiétique ; il s'agissait bien d'anémie plastique, forme caractérisée non par l'intensité mais seulement par l'existence de la réaction myélémique ; si relative que puisse donc paraître en certains cas l'épithète de plastique attribué à une anémie grave, elle a le mérite de s'opposer à celle d'aplastique comme un fait positif à un fait négatif,et le terme d'hypoplastique proposé par M. Chauffard devrait en réalité s'appliquer non à l'exception, mais à la majorité des cas d'anémie pernicieuse avec réaction sanguine,évidente ou discrète ; cette réaction révèle l'effort défensif de l'organisme et permet d'espérer des rémissions même passagères qui font défaut en cas d'anémies aplastiques.

Articles : **Anémie pernicieuse. Anémies. Chlorose. Hémophilie. Polyglobulie.**

III

MALADIES DES REINS

L'épreuve du bleu de méthylène ; la durée et le taux de l'élimination.

Nous avons,en collaboration avec M. Achard,utilisé une méthode dérivée de celle préconisée par MM. Lépine et Dreyfous.

Nous injectons sous la peau du malade 1 centimètre cube d'une solution de bleu de méthylène à 5 0/0, soit 5 centigrammes ; l'urine du malade est recueillie 24 heures avant l'épreuve, puis l'épreuve faite, toutes les 24 heures ; chaque échantillon d'urine soumis au dosage est d'abord additionné d'acide acétique et porté à l'ébullition de manière à transformer tout le chromogène en bleu ; on prend alors deux bocaux aussi exactement semblables que possible, on verse dans l'un une quantité déterminée de l'urine colorée destinée au dosage et dans l'autre la même quantité de l'urine non colorée recueillie après l'épreuve, on dilue ces deux urines avec la même quantité d'eau (2 à 3 litres en général) de manière à obtenir avec l'urine colorée une teinte assez claire qui permettra une évaluation plus exacte ; puis on ajoute à l'urine non colorée goutte à goutte, avec une burette graduée une solution titrée de matière colorante (1 p. 10.000) jusqu'à ce que les deux teintes soient deve-

nues pareilles dans les deux bocaux, on calcule alors la quantité de matière colorante qu'il a fallu ajouter à la dilution d'urine incolore pour arriver à l'égalité des teintes, elle répond précisément à celle que contient l'urine colorée de l'autre bocal ; il ne reste plus qu'à rapporter cette quantité au volume de l'urine colorée émise par le malade.

Il résulte de nos dosages que chez les sujets dont la perméabilité peut être considérée comme normale, le bleu éliminé on 24 heures atteint de 25 à 30 milligrammes et l'élimination totale peut atteindre 35 milligrammes ; dans la néphrite interstitielle au contraire, les chiffres peuvent s'abaisser à 8 milligrammes et l'élimination totale à 16 milligrammes, le taux d'élimination totale est moins important car il ne peut pas différer considérablement du taux normal alors cependant que le rein fonctionne mal et que l'élimination se fait plus lentement qu'à l'état de santé. Dans l'épreuve du bleu de méthylène, il ne suffit pas seulement d'apprécier la date de l'apparition dans les urines et la durée de l'élimination ; le dosage de la quautité de bleu éliminée, ajoutera des faits précis et faciles à observer en clinique.

L'élimination de doses répétées de bleu de méthylène.

Nous avons montré avec M. Achard que, si l'on donne à un brightique chaque jour une même quantité de bleu de méthylène, le malade qui les premiers jours élimine moins de bleu qu'un sujet sain finit, au bout d'un temps plus ou moins long, par en éliminer tout autant car le bleu s'accumulant dans l'organisme passe en quantité relativement considérable dans les urines sans que pour cela la perméabilité rénale soit réellement améliorée ; c'est là une notion qui ne doit pas être négligée dans l'interprétation de certains faits pathologiques. D'ailleurs, si l'on supprime l'apport de matière colorante on constate que l'élimination totale est plus lente à s'effectuer que chez le sujet sain et qu'ainsi se révèle de nouveau le fonctionnement imparfait de l'organe.

IV

INTOXICATIONS. — MALADIES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES

Eruption cutanée produite par l'acide picrique.

Nous avons observé avec M. Achard un cas remarquable d'intolérance à l'égard de l'acide picrique ; chez un malade, une légère application de ce médicament sur la face, pour une brûlure, détermina un érythème scarlatiniforme généralisé avec apparition sur la face de vésicules et, au niveau des mains et des pieds, celle de phlyctènes à contenu séro-purulent riche en streptocoque ; dans le sang il existait une éosinophilie se montant à 12 0/0, éosinophilie que nous avons reproduite expérimentalement chez le chien par l'injection sous-cutanée d'acide picrique.

Intoxication expérimentale par le sérum d'anguille.

Avec M. Loeper nous avons montré que la peptone en injections intra-veineuses exerce chez le lapin une action préventive remarquable vis-à-vis du sérum d'anguille ; cette action s'exerce d'une manière complète quand l'intoxication est lente, et relative si l'intoxication est massive ; en revanche, si l'on pratique simultanément l'injection de peptone et celle de sérum d'anguille l'atténuation de la toxicité est nulle, de même l'action de la peptone disparaît 4 jours après l'injection. Nos recherches confirment celles de MM. Gley et Camus qui ont constaté une légère atténuation de la toxicité du sérum d'anguille par l'antiplasmase obtenue par la circulation artificielle de propeptone dans le foie.

Nous avons aussi étudié la formule hémo-leucocytaire chez des lapins intoxiqués par le sérum d'aiguille. Il existe en pareil cas une hypoleucocytose marquée avec fonte rapide des polynucléaires ; chez les animaux ayant reçu des doses faibles de sérum non mortel et chez ceux qui ont reçu préalablement une injection de peptone et ont résisté à l'intoxication, il existe au contraire de l'hyperleucocytose avec polynucléose et présenco fréquente des hématies nucléées.

Le séro-diagnostic chez l'enfant.

En présence des résultats discordants obtenus par divers auteurs nous avons repris l'étude de la question, et nos recherches nous ont montré que chez l'enfant la séro-réaction obéissait aux mêmes lois que chez l'adulte.

A propos du sporozoaire de la variole. — Etiologie et pathogénie de la variole et de la vaccine.

Revue générale où nous analysons principalement les travaux de Roger et Weil, d'Ishigami, de Councilmann et de différents auteurs américains.

Eosinophilie due à la filaria loa ; considérations sur l'hématologie des filarioses.

La première de nos observations, publiée en collaboration avec M. Vaquez, concernait un malade atteint de double hydrocèle chyleuse et dont le sang contenait 7 0/0 de polynucléaires éosinophiles.

La seconde, publiée en collaboration avec M. Wurtz, se rapporte à une jeune femme atteinte pendant un séjour dans le Congo français d'œdème douloureux siégeant au niveau de diverses articulations ; plus tard apparut sous la conjonctive oculaire un petit ver blanc long et gros comme une épingle qui progressait lentement en serpentant ; après plusieurs tentatives infructueuses le parasite était extrait : il présentait tous les caractères d'une filaria loa.

Notons que jamais on ne put déceler d'embryons dans le sang circulant. On comptait au début, sur 100 leucocytes, 53 polynucléaires éosinophiles ; après l'extraction de la filaire l'éosinophilie était tombée à 38 0/0 ; en même temps que les phénomènes douloureux s'atténuaient les œdèmes reparurent dans la suite en même temps que l'éosinophilie remontait au taux de 60.0/0, symptômes permettant de supposer l'existence d'autres filaires.

V

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Hémorragie de la protubérance.

Hémorragie des méninges rachidiennes (en collaboration avec M. le Dr NETTER).

Il s'agissait d'un jeune enfant qui au cours d'exercices de gymnastique perdit connaissance et tomba dans le coma ; la ponction lombaire pratiquée au moment de la mort permit de retirer du sang presque pur ; le diagnostic fut vérifié à l'autopsie.

Syringomyélie avec ankylose spondylo-rhizomélique (en collaboration avec M. le Dr ACHARD).

Il s'agissait d'un malade atteint de syringomyélie chez lequel nous avons observé une rigidité de la portion cervico-dorsale du rachis et une ankylose des épaules. Le thorax présentait en outre la formation dite « en bateau ».

Erythème thoracique en bande segmentaire. — Accompagnement d'épanchement pleural (en collaboration avec M. le Dr ACHARD).

Chez un malade atteint de pleurésie séro-fibrineuse à petit épanchement, nous avons constaté l'existence d'une bande érythémateuse siégeant sur la région correspondante du thorax et exactement horizontale ; il semble bien que l'exanthème cutané et que l'exsudation pleurale aient été les deux manifestations parallèles d'une même cause pathogène.

IV

PUBLICATIONS DIVERSES

Rétrécissement mitral pur chez l'homme (en collaboration avec M. le Dr Klippel).

Kyste hydatique suppuré du foie ouvert dans le poumon.

Goitre volumineux.

Ostéo-sarcome de la colonne vertébrale.

Ferments digestifs de quelques échinodermes.

Nous avons fait des extraits intestinaux glycérinés d'astéries d'holothuries et de spatangues ; ces différents extraits ont saccharifié l'amidon, interverti la saccharose et décomposé la monobutyrine, toutefois les extraits d'astéries se sont montrés particulièrement actifs ; nous avons de plus constaté, dans ces derniers, l'existence de diastases liquéfiant la gélatine, digérant légèrement le blanc d'œuf, et coagulant énergiquement le lait.

TABLE DES MATIÈRES

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne).